

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-287697

(10)

(43)Date of publication of application : 17.10.2000

(51)Int.Cl.

C12P 7/62  
 A61K 31/365  
 A61P 25/28  
 C07C 69/738  
 C07D 313/00  
 C12N 1/14  
 C12P 17/02  
 // (C12P 7/62  
 C12R 1:645 )  
 (C12N 1/14  
 C12R 1:645 )  
 (C12P 17/02  
 C12R 1:645 )

(21)Application number : 11-283754

(71)Applicant : SHIONOGI &amp; CO LTD

(22)Date of filing : 05.10.1999

(72)Inventor : HANAZAKI KOJI  
KAMIGAICHI TOSHIYUKI

(30)Priority

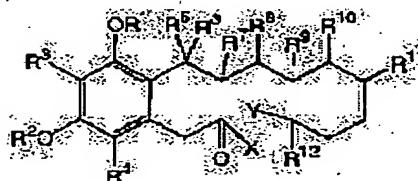
Priority number : 11027997 Priority date : 05.02.1999 Priority country : JP

## (54) LACTONE DERIVATIVE HAVING NPY ACCEPTOR AFFINITY

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide the subject novel lactone derivative that has a specific chemical structure and the affinity to a neuropeptide Y (NPY) acceptor and is useful as a preventive and therapeutic agent for a variety of diseases in which the NPY acceptor participates, particularly as a antiobestic drug or the like.

**SOLUTION:** This novel compound is represented by the formula [X is OH, (substituted)lower alkoxy; Y is OH, a (substituted)lower alkoxy; Z is OH, a (substituted)alkoxy, a (substituted)acyloxy; X and Y may incorporate to be O, S, NR (R is H, a lower alkyl or the like) or CH<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are each H, a (substituted)alkyl, a (substituted) arylcarbonyl or the like; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> are each H, a halogen; R<sub>5</sub> is H; R<sub>6</sub> is OH, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> may incorporate to form C=O or the like; R<sub>7</sub> is H, OH; R<sub>8</sub> is H, OH, amino, a halogen or the like; R<sub>9</sub> is H, R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> may incorporate to form a single bond; R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are each H, OH or incorporate to form O; R<sub>12</sub> is a lower alkyl] and may be its salts or hydrate. These compounds are useful as a preventive or therapeutic agent for a variety of diseases in which the NPY acceptor participates, particularly as a antiobestic drug or the like.



**LEGAL STATUS**

- [Date of request for examination]
- [Date of sending the examiner's decision of rejection]
- [Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
- [Date of final disposal for application]
- [Patent number]
- [Date of registration]
- [Number of appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
- [Date of extinction of right]

アクセスポイント1  
## Welcome to Network World ##

06/ 7/25 20:10:30

Login: dialog  
Password:  
Trying 31060000009994...Open

DIALOG INFORMATION SERVICES  
PLEASE LOGON:

\*\*\*\*\*  
ENTER PASSWORD:  
\*\*\*\*\*  
Welcome to DIALOG.

Dialog level 05.12.03D

Last logoff: 20ju106 22:35:13  
Logon file405 25ju106 06:08:30

\*\*\* ANNOUNCEMENTS \*\*\*

\*\*\*

NEW FILES RELEASED

\*\*\*EMCare (File 45)

\*\*\*Trademarkscan - South Korea (File 655)

\*\*\*Regulatory Affairs Journals (File 183)

\*\*\*Index.Chemicus (File 302)

\*\*\*Inspec (File 202)

RESUMED UPDATING

\*\*\*File 141, Reader's Guide Abstracts

\*\*\*

RELOADS COMPLETED

\*\*\*File 11, PsycInfo

\*\*\*File 516, D&B--Dun's Market Identifiers

\*\*\*File 523, D&B European Dun's Market Identifiers

\*\*\*File 531, American Business Directory

\*\*\* The 2005 reload of the CLAIMS files (Files 340, 341, 942)  
is now available online.

\*\*\*

DATABASES REMOVED

\*\*\*File 196, FINDEX

\*\*\*File 468, Public Opinion Online (POLL)

Chemical Structure Searching now available in Prous Science Drug Data Report (F452), Prous Science Drugs of the Future (F453), IMS R&D Focus (F445/955), Pharmaprojects (F128/928), Beilstein Facts (F390), Derwent Chemistry Resource (F355) and Index Chemicus (File 302).

\*\*\*

>>>For the latest news about Dialog products, services, content<<  
>>>and events, please visit What's New from Dialog at <<  
>>><http://www.dialog.com/whatsnew/>. You can find news about<<  
>>>a specific database by entering HELP NEWS <file number>. <<

\* \* \*

SYSTEM:HOME

Cost is in DialUnits

Menu System II: D2 version 1.7.9 term=ASCII

\*\*\* DIALOG HOMEBASE(SM) Main Menu \*\*\*

Information:

1. Announcements (new files, reloads, etc.)
2. Database, Rates, & Command Descriptions

3. Help in Choosing Databases for Your Topic
4. Customer Services (telephone assistance, training, seminars, etc.)
5. Product Descriptions

Connections:

6. DIALOG(R) Document Delivery
7. Data Star(R)

(c) 2003 Dialog, a Thomson business. All rights reserved.

/H = Help /L = Logoff /NOMENU = Command Mode

Enter an option number to view information or to connect to an online service. Enter a BEGIN command plus a file number to search a database (e.g., B1 for ERIC).

? B 352

25jul06 06:08:40 User371740 Session D3807.1  
\$0.00 0.213 DialUnits FileHomeBase  
\$0.00 Estimated cost FileHomeBase  
DLGNET 0.002 Hrs.  
\$0.00 Estimated cost this search  
\$0.00 Estimated total session cost 0.213 DialUnits

File 352:Derwent WPI 1963-2006/UD=200646

(c) 2006 The Thomson Corporation

\*File 352: DWPI has been enhanced to extend content and functionality of the database. For more info, visit <http://dialog.com/dwpi/>.

Set Items Description

?SS PN=JP 2000287697  
S1 1 PN=JP 2000287697  
?T S1/7/1

1/7/1

DIALOG(R)File 352:Derwent WPI

(c) 2006 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0010547539 - Drawing available

WPI ACC NO: 2001-150952/200116

XRAM Acc No: C2001-044918

New lactone derivative useful for treatment of obesity have neuropeptide Y receptor antagonist affinity

Patent Assignee: SHIONOGI & CO LTD (SHIO)

Inventor: HANAZAKI K; KAMIGAICHI T

Patent Family (1 patents, 1 countries)

Patent Number	Kind	Date	Number	Kind	Date	Update
JP 2000287697	A	20001017	JP 1999283754	A	19991005	200116 B

Priority Applications (no., kind, date): JP 199927997 A 19990205

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
JP 2000287697	A	JA	19	0	

Alerting Abstract JP A

NOVELTY - A lactone derivative (I) is new..

DESCRIPTION - A lactone derivative of formula (I) and its salts or hydrates are new.

<http://imagesrv.dialog.com/manager/getimage?ref=I96e65760638111da99f60000836134&6f&f=351&type=PNG>

X= OH or optionally substituted lower alkoxy;

Y= OH, or optionally substituted lower alkoxy or acyloxy;

X + Y= O, S, N(R) or CH<sub>2</sub>;

R= H or optionally substituted lower alkyl;

R<sub>1</sub>= optionally substituted lower alkyl, arylcarbonyl or aralkyl, or H;

R<sub>2</sub>= optionally substituted lower alkyl, lower alkenyl, arylcarbonyl or aralkyl, or H;

R<sub>3</sub>= H or halo;

R<sub>4</sub>= H or halo;

R<sub>5</sub>= H;

R<sub>6</sub>= OH; or

R<sub>5</sub> + R<sub>6</sub>= oxo or optionally substituted imino;

R<sub>7</sub>= H or OH;

R<sub>8</sub>= H, OH, amino or halo; or optionally substituted lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, lower alkylamino, arylamino optionally or arylthio; or

R<sub>7</sub> + R<sub>8</sub>= bond;

R<sub>9</sub>= H; or

R<sub>8</sub> + R<sub>9</sub>= bond;

R<sub>10</sub>= H or OH;

R<sub>11</sub>= H or OH; or

R<sub>10</sub> + R<sub>11</sub>= bond; and

R<sub>12</sub>= lower alkyl;

INDEPENDENT CLAIMS are given for:

1.a microbe of

"Memnoniella" genus which can produce (I); and

2.preparation of (I) in which the above microbe is cultured and (I) is separated from the resultant culture and purified and then chemically modified as required.

ACTIVITY - Anorectic.

MECHANISM OF ACTION - Neuropeptide Y receptor antagonist.

USE - For the prevention and treatment of diseases interpositioned by a neuropeptide receptor, and the treatment of obesity.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: NEW; LACTONE; DERIVATIVE; USEFUL; TREAT; OBESITY; RECEPTOR; ANTAGONIST; AFFINITY

Class Codes

International Classification (Main): C12P-007/62  
(Additional/Secondary): A61K-031/365, A61P-025/28, C07C-069/738,  
C07D-313/00, C12N-001/14, C12P-017/02, C12R-001/645

File Segment: CPI

DWPI Class: B05; D16

Manual Codes (CPI/A-M): B06-A02; B06-B01; B06-D04; B10-A20; B10-C04D;  
B14-E12; B14-L06; D05-C; D05-H04

Original Publication Data by Authority

Japan

Publication No. JP 2000287697 A (Update 200116 B)

Publication Date: 20001017

\*\*LACTONE DERIVATIVE HAVING NPY ACCEPTOR AFFINITY\*\*

Assignee: SHIONOGI CO LTD (SHIO)

Inventor: HANAZAKI KOJI

KAMIGAICHI TOSHIYUKI

Language: JA (19 pages, 0 drawings)

Application: JP 1999283754 A 19991005 (Local application)

Priority: JP 199927997 A 19990205

Original IPC: C12P-7/62(A) A61K-31/365(B) A61P-25/28(B) C07C-69/738(B)  
C07D-313/00(B) C12N-1/14(B) C12P-17/02(B) C12P-7/62(C) C12R-1:645(C)  
C12N-1/14(D) C12R-1:645(D) C12P-17/02(E) C12R-1:645(E)

Current IPC: C12P-7/62(A) A61K-31/365(B) A61P-25/28(B) C07C-69/738(B)  
C07D-313/00(B) C12N-1/14(B) C12P-17/02(B) C12P-7/62(C) C12R-1:645(C)  
C12N-1/14(D) C12R-1:645(D) C12P-17/02(E) C12R-1:645(E)

?

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-287697  
(P2000-287697A)

(43) 公開日 平成12年10月17日(2000.10.17)

(51) Int.Cl.

C 12 P 7/62  
A 61 K 31/365  
A 61 P 25/28  
C 07 C 69/738  
C 07 D 313/00

識別記号

F I

C 12 P 7/62  
A 61 K 31/365  
A 61 P 25/28  
C 07 C 69/738  
C 07 D 313/00

テーマコード(参考)

Z

審査請求 未請求 請求項の数19 O.L. (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平11-283754

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(22) 出願日

平成11年10月5日(1999.10.5)

(72) 発明者 花崎 浩二

京都府京都市南区吉祥院新田壱ノ段町1

(31) 優先権主張番号 特願平11-27997

(72) 発明者 上垣内 俊行

大阪府豊中市上新田1-28 K-302

(32) 優先日 平成11年2月5日(1999.2.5)

(33) 優先権主張国 日本 (JP)

(74) 代理人 100108970

弁理士 山内 秀晃 (外1名)

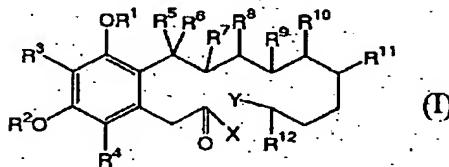
(54) 【発明の名称】 NPY受容体親和性を有するラクトン誘導体

(57) 【要約】

【課題】 抗肥満薬等として期待されるNPY受容体親和性化合物を提供する。

【解決手段】

【化1】



；R<sup>9</sup>は水素、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は一緒になって単結合を形成してもよく；R<sup>10</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>11</sup>は水素もしくはヒドロキシ、またはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は一緒になって単結合または-O-を形成し；R<sup>12</sup>は低級アルキル)で示される化合物。

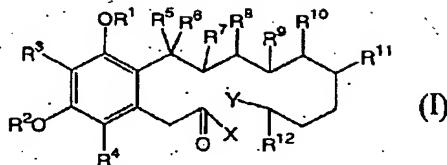
(式中、Xはヒドロキシ等；Yはヒドロキシ等またはXおよびYは一緒になって-O--S-、-NR- (Rは水素または置換されていてもよい低級アルキル)、もしくは-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく；R<sup>1</sup>は水素等；R<sup>2</sup>は水素等；R<sup>3</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>4</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>5</sup>は水素等；R<sup>6</sup>はヒドロキシ、またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になって=O等を形成してもよく；R<sup>7</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>8</sup>は水素、ヒドロキシ等、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は一緒になって単結合を形成してもよ

(2)

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】式(1)。

## 【化1】



(式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてもよい低級アルコキシ；Yはヒドロキシ、置換されていてもよい低級アルコキシ、もしくは置換されていてもよいアシルオキシ、またはXおよびYは一緒になって-O-、-S-、-NR-（Rは水素または置換されていてもよい低級アルキル）、もしくは-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく；R<sup>1</sup>は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいアリールカルボニルまたは置換されていてもよいアラルキル；R<sup>2</sup>は水素、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいアラルキル；R<sup>3</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>4</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>5</sup>は水素；R<sup>6</sup>はヒドロキシ、またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になって=Oもしくは置換されていてもよいイミノを形成してもよく；R<sup>7</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>8</sup>は水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルコキシ、置換されていてもよい低級アルキルチオ、置換されていてもよい低級アルキルアミノ、置換されていてもよいアリールアミノもしくは置換されていてもよいアリールチオ、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は一緒になって単結合を形成してもよく；R<sup>9</sup>は水素、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は一緒になって単結合を形成してもよく；R<sup>10</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>11</sup>は水素もしくはヒドロキシ、またはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は一緒になって単結合または-O-を形成してもよい；R<sup>12</sup>は低級アルキル。）で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。）

【請求項2】XおよびYが一緒になって-O-を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項3】R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって=Oを形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項5】R<sup>7</sup>が水素もしくはヒドロキシ、R<sup>8</sup>が水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、低級アルキル、もしくは低級アルコキシ、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になつて単結合を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項6】R<sup>9</sup>が水素である、請求項1記載の化合物。

<sup>2</sup>  
【請求項7】R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が共に水素であるかまたは一緒にになって単結合を形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項8】R<sup>12</sup>がメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項9】XおよびYが一緒になって-O-を形成し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素；R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって=Oを形成し；R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になつて単結合を形成し；R<sup>9</sup>が水素；R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が共に水素であるかまたは一緒にになって単結合を形成し；R<sup>12</sup>がメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項10】XおよびYが一緒になって-O-を形成し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素；R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になつて=Oを形成し；R<sup>7</sup>が水素；R<sup>8</sup>がヒドロキシ；R<sup>9</sup>が水素；R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が一緒になつて単結合を形成し、R<sup>12</sup>がメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項11】請求項1～10のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

【請求項12】請求項1～10のいずれかに記載の化合物を含有する、ニューロペプチドY受容体が介在する疾患の予防または治療薬。

【請求項13】ニューロペプチドY受容体が、ニューロペプチドY-Y5受容体である、請求項12記載の予防または治療薬。

【請求項14】請求項1～10のいずれかに記載の化合物を含有する、ニューロペプチドY-Y5受容体のアンタゴニスト。

【請求項15】請求項1～10のいずれかに記載の化合物を含有する、抗肥満薬。

【請求項16】請求項1～10のいずれかに記載の化合物を生産し得る、Memnoniella属に属する微生物。

【請求項17】請求項9または10記載の化合物を生産し得る、請求項16記載の微生物。

【請求項18】Memnoniella subsimplexである、請求項16記載の微生物。

【請求項19】請求項16～18のいずれかに記載の微生物を培養し、得られた培養液から產生された化合物を分離、精製し、その後所望により化学修飾する工程を包含する、請求項1～10のいずれかに記載の化合物の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ラクトン誘導体に関する。本化合物は、ニューロペプチドY（以下NPYと略す）受容体に対して親和性を有するので、NPY受容体が介在する種々の疾患の予防または治療薬として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】NPYは36個のアミノ酸残基からなる

(3)

3

ペプチドで、1982年にブタの脳から分離された。NPYは、ヒトおよび動物の中核神経系および末梢組織に広く分布している。これまでの研究報告から、NPYは中核神経系においては、摂食促進作用、抗痙攣作用、学習促進作用、抗不安作用、抗ストレス作用等を有していることが判明しており、さらにうつ病、アルツハイマー型痴呆、パーキンソン病等の中核神経疾患に深く関与している可能性もある。また末梢組織においては、NPYは血管等の平滑筋や心筋の収縮を引き起こすので、循環器系障害（例：高血圧、腎臓病、心疾患、血管攣縮等）にも関与している。さらには、肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患にも関与していることが示唆されている[Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 15, 153 (1994)等]。よって、NPY受容体に親和性を有する化合物は、NPYの作用発現を増強または阻止することにより、上記のようなNPY受容体が介在する種々の疾患に対する予防または治療薬となる可能性がある。詳細には、NPY受容体のサブタイプとしてはこれまでに、Y-1、Y-2、Y-3、Y-4、Y-5およびY-6の6種が発見されている[Trends in Pharmacological Sciences, Vol. 18, 372 (1997)]。このうち特に、Y-1受容体とY-5受容体は少なくとも摂食機能に関与していることが示唆されており、これらのアンタゴニストは抗肥満薬になることが示唆されている[Peptides Vol. 18, 445 (1997)]。NPY Y1受容体アンタゴニストを開示した文献としては、例えば、W098/3492、W096/14307、W098/33791、USP 5,668,151、USP 5,776,931、EP 759441、W098/35941、特開平9-157253号等が知られており、またNPY Y5受容体アンタゴニストを開示した文献としては、例えば、W097/19682、W098/35944、W098/18481、W098/40356、W097/46250等が知られているが、これらの文献にはラクトン系化合物は記載されておらず、本発明を示唆するものではない。

#### 【0003】

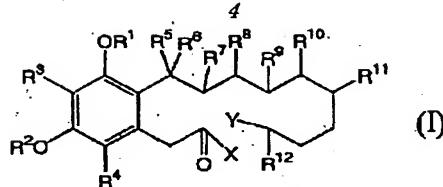
【発明が解決しようとする課題】上記のようにNPY受容体に対して親和性を有する種々の化合物が報告されているが未だ医薬として実用化されたものではなく、新規なNPY受容体親和性薬の開発が要望されていた。特に抗肥満薬の開発を指向した場合には、NPY Y1および/またはNPY Y5受容体のアンタゴニストが求められていた。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者は鋭意検討した結果、ある種の糸状菌の培養液中に、少なくともNPY Y5受容体に対して親和性を有する化合物が存在することを発見し、その化合物を単離した。さらにその誘導体を合成することにより、以下に示す本発明を完成了。

(1) 式(1) :

【化2】



(式中、Xはヒドロキシまたは置換されていてよい低級アルコキシ；Yはヒドロキシ、置換されていてよい低級アルコキシ、置換されていてよいアシルオキシまたはXおよびYは一緒になって-O-、-S-、-NR-（Rは水素または置換されていてよい低級アルキル）、もしくは-CH<sub>2</sub>-を形成してもよく；R<sup>1</sup>は水素、置換されていてよい低級アルケニル、置換されていてよいアリールカルボニルまたは置換されていてよいアラルキル；R<sup>2</sup>は水素、置換されていてよい低級アルケニル、置換されていてよいアリールカルボニル、または置換されていてよいアラルキル；R<sup>3</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>4</sup>は水素またはハロゲン；R<sup>5</sup>は水素；R<sup>6</sup>はヒドロキシ、またはR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は一緒になって=Oまたは置換されていてよいイミノを形成してもよく；R<sup>7</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>8</sup>は水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、置換されていてよい低級アルキル、置換されていてよい低級アルコキシ、置換されていてよい低級アルキルチオ、置換されていてよい低級アルキルアミノ、置換されていてよいアリールアミノもしくは置換されていてよいアリールチオ、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は一緒になって単結合を形成してもよく；R<sup>9</sup>は水素、またはR<sup>8</sup>およびR<sup>9</sup>は一緒になって単結合を形成してもよく；R<sup>10</sup>は水素またはヒドロキシ；R<sup>11</sup>は水素もしくはヒドロキシ、またはR<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は一緒になって単結合または-O-を形成してもよい；R<sup>12</sup>は低級アルキル。)で示される化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの水和物。)

【0005】(2) XおよびYが一緒になって-O-を形成する、上記(1)記載の化合物。

(3) R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素である、上記(1)記載の化合物。

(4) R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって=Oを形成する、上記(1)記載の化合物。

(5) R<sup>7</sup>が水素もしくはヒドロキシ、R<sup>8</sup>が水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、低級アルキル、もしくは低級アルコキシ、またはR<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が一緒になって単結合を形成する、上記(1)記載の化合物。

(6) R<sup>9</sup>が水素である、上記(1)記載の化合物。

(7) R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が共に水素であるかまたは一緒になって単結合を形成する、上記(1)記載の化合物。

(8) R<sup>12</sup>がメチルである、上記(1)記載の化合物。

(9) XおよびYが一緒になって-O-を形成し；

(4)

5

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が共に水素；R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が一緒になって=Oを形成し；R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>が一緒になって単結合を形成し；R<sub>9</sub>が水素；R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>が共に水素であるかまたは一緒になって単結合を形成し；R<sub>12</sub>がメチルである、上記(1)記載の化合物。

(10) XおよびYが一緒になって-O-を形成し；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が共に水素；R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が一緒になって=Oを形成し；R<sub>7</sub>が水素；R<sub>8</sub>がヒドロキシ；R<sub>9</sub>が水素；R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>が一緒になって単結合を形成し；R<sub>12</sub>がメチルである、上記(1)記載の化合物。

(11) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物を含有する、医薬組成物。

(12) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物を含有する、ニューロペプチドY受容体が介在する疾患の予防または治療薬。

(13) ニューロペプチドY受容体が、ニューロペプチドY-Y5受容体である、上記(12)記載の予防または治療薬。

(14) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物を含有する、ニューロペプチドY-Y5受容体のアンタゴニスト。

(15) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物を含有する、抗肥満薬。

(16) 上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物を生産し得る、Memnoniella属に属する微生物。

(17) 上記(9)または(10)記載の化合物を生産し得る、上記(16)記載の微生物。

(18) Memnoniella subsimplexである、上記(16)記載の微生物。

(19) 上記(16)～(18)のいずれかに記載の微生物を培養し、得られた培養液から產生された化合物を分離、精製し、その後所望により化学修飾する工程を包含する、上記(1)～(10)のいずれかに記載の化合物の製造方法。

【0006】本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は特に断りのない限り、単独または他の用語との併用のいずれの場合も共通の意味を有するものとする。ハロゲンは、F、Cl、BrおよびIを包含する。低級アルキルは、直鎖または分枝状のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が例示される。好ましくは、炭素数1～4のアルキルで、特に好ましくはメチル、n-ブチル、t-ブチル等である。低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、アラルキルの各アルキル部分は、上記低級アルキルと同様である。低級アルケニルは、直鎖又は分枝状のC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニルを包含し、ビニル、アリル、1-ブロペニル、2-ブロペニル、1-ブテニル、2-ブテニ

6

ル、3-ブテニル、1-i-ブテニル、1-ペンテニル、2-i-ペンテニル、2-ヘキセニル等が例示されるが、好ましくは、2-i-ペンテニル等である。アリールは、フェニル、ナフチル、アントラセニル、インデニル、フェナンスレニル等を包含するが、好ましくはフェニルである。アリールカルボニル、アラルキル、アリールアミノおよびアリールチオにおける各アリールは、上記アリールと同様である。アシルは、炭素数1～10の脂肪族アシルまたは芳香族アシルを意味し、低級アルキルカルボニル、低級アルケノイルカルボニルまたはアリールカルボニルを包含する。好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、ブロピオロイル、メタクリロイルおよびクロトノイル、シクロヘキサンカルボニル、ベンゾイル等が例示される。上記各基が置換基を有する場合、該置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、シアノ、ニトロ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル、スルファモイル、低級アルキルスルファモイル、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン化低級アルキル、低級アルコキシカルボニル等が例示され、これらを任意の位置に1～4個の範囲内で有する。置換されていてもよいイミノの置換基としては、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アミノ、低級アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールスルファモイルアミノ等が例示される。

【0007】XおよびYは好ましくは、一緒になって-O-を形成する。R<sub>1</sub>として好ましくは、水素である。R<sub>2</sub>として好ましくは、水素、低級アルキル（例：メチル等）、置換されていてもよいフェニルカルボニル（置換基：ハロゲン等）、低級アルケニル（例：2-i-ペンテニル等）、アラルキル（例：ベンジル等）等である。R<sub>3</sub>またはR<sub>4</sub>として好ましくは、水素、ハロゲン等である。R<sub>5</sub>とR<sub>6</sub>は好ましくは、一緒になって=Oまたは置換されていてもよいイミノ（置換基：ヒドロキシ等）を形成する。R<sub>7</sub>は好ましくは、水素、ヒドロキシである。R<sub>8</sub>は好ましくは、水素、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン（例：Cl）、低級アルキル（例：メチル、n-ブチル等）、低級アルコキシ（例：メトキシ等）、低級アルキルチオ（例：n-ブチルチオ等）、アリールアミノ（例：フェニルアミノ等）、アリールチオ（例：フェニルチオ等）等である。またR<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>は好ましくは、一緒になって単結合を形成するかまたは共に水素である。R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、およびR<sub>11</sub>は、好ましくは水素である。またR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は好ましくは、一緒になって単結合を形成する。R<sub>12</sub>としては、メチルが好ましい。本発明の特に好ましい形態としては、1) XおよびYが一緒になって-O-を形成し；R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が共に水素；R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>が一緒になって=Oを形成し；R<sub>7</sub>およびR<sub>8</sub>が一緒になって単結合を形成し；R<sub>9</sub>が水素；R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>が共に水素であるかまたは一緒にな

る。

(5)

7

つて単結合を形成し；R<sup>12</sup>がメチルである場合、2) XおよびYが一緒になって-O-を形成し；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が共に水素；R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になって=Oを形成し；R<sup>7</sup>が水素；R<sup>8</sup>がヒドロキシ；R<sup>9</sup>が水素；R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>が一緒になって単結合を形成し；R<sup>12</sup>がメチルである場合等が例示される。本化合物の製薬上許容される塩としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、フッ化水素酸、臭化水素酸等の鉱酸の塩；ギ酸、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸等の有機酸の塩；アンモニウム、トリメチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム等の有機塩基の塩；ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属の塩またはカルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。本化合物は光学異性体またはそのラセミ体として存在することが可能であり、これらも本発明に包含される。化合物(I)は、式(I)で示されるいずれかの化合物を産生し得る微生物の菌株を適当な培地で培養し、得られた培養液から産生された化合物を単離し、所望により適宜化学修飾することにより製造することができる。

【0008】該菌としては糸状菌が例示される。本発明者らは、糸状菌(*Memnoniella subsimplex* RF-10104; 滋賀県筑波市東1丁目1番3号、工業技術院生命工学工業技術研究所に1998年12月14日寄託、受託番号：FERM P-17079)の培養液中に、NPY受容体に対して親和性を有する成分が存在することを発見した。さらにその培養液から、後記実施例1に示す2個の化合物(y5-02-Bおよびy5-02-C)を単離した。y5-02-Bの化学構造はIR, MS, NMR等各種スペクトルデータの解析およびX線結晶解析から決定した。y5-02-Cについては、y5-02-Bとの比較からその化学構造を決定した。その結果、いずれも新規なマクロライド系化合物であることが判明した。さらに本発明者らは、これらの天然物を周知の反応で適宜化学修飾(例：酸化、還元、保護、脱保護、脱水、エポキシ化、ハログン化、ヒドロキシ化、O-アルキル化、O-アシル化、N-アルキル化、アミノ化、イミノ化、オキシム化、チオール化、アルキルチオ化、ブレンル化、アニリン付加、チオフェノール付加、ベンジル化、エステルの加水分解、増炭反応、チオエーテル化、アミド化等)することにより各種誘導体を合成した。即ち当業者であれば、上記天然物または市販原料等から以下の実施例を参考に本化合物を容易に合成できる。合成反応は、所望により化合物の官能基(例：ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ等)を適当な保護基で保護して行われる。上記菌株RF-10104の菌学的性状は以下の通りである。ボテトキャロット寒天培地上でのコロニーの生育は良好で無色、後に分生子の形成と共に黒色を呈する。色素の産生は認められない。栄養菌糸は無色で、巾は1.0~3.5μm、表面は平滑、多細胞からな

(5)

8

り、分枝する。分生子柄は単生し、分枝せず、培地から直立する。個々の分生子柄は2~5細胞からなり、高さ70~120μm、巾は3.0~3.5μm、暗オリーブ色を呈する。表面は平滑もしくは粒状で、上部は特に粒状が強い。分生子形成細胞は分生子柄先端にフィアライドとして5~8個形成され、個々のフィアライドは、高さ12~15μm、巾5~6μmでオリーブ色から暗オリーブ色を呈し、表面は時にイボ状であった。分生子は直径6.0~8.0μmの球形から亜球形の单細胞で、濃緑黒色を呈し、イボ状の表面構造を持ち、フィアライド上に長くまとまって連鎖する。有性生殖器官に相当するものは形成しなかった。ボテトデキストロース寒天培地における生育は豊富な気中菌糸を伴い良好で、11℃~35℃の範囲で生育し、生育至適温度は17~27℃、分生子形成温度は22.5℃~27℃であった。この株は有性生殖器官を形成せず、分生子柄先端のフィアライド頂端に分生子を長く連鎖する性状を有することから、メムノニエラ属に属する真菌であると判断した。これらの諸性状を文献[1) Dermatiaceous Hyphomycetes 1971 by M.B. Ellis: Commonwealth Mycological Institute Kew, England; 2) More Dermatiaceous Hyphomycetes 1976 by M.B. Ellis: Commonwealth Mycological Institute Kew, England; 3) Mycological Papers No. 78: 1960 Deighton F. C.: CAB INTERNATIONAL]に記載のメムノニエラ属の既知種と比較した結果、メムノニエラスプシプレクス *Memnoniella subsimplex* (Cooke) Deightonと同定した。

【0009】本化合物はNPY受容体に対して親和性を有するので、アゴニストまたはアンタゴニストとして作用し得る。特にNPY-Y5受容体に対する親和性が強い。その中には、NPY-Y5受容体に対してアンタゴニスト作用を示す化合物も存在する。よって、本化合物はNPY受容体が介在する前記の種々の疾患の予防または治療薬として期待され、好ましくは摂食抑制薬、抗肥満薬として使用され得る。本化合物はヒトを含む動物に経口または非経口的に投与できる。経口投与の場合、本化合物は、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、丸剤、液剤、シロップ剤、バッカル剤または舌下剤等の剤型にて投与される。非経口投与の場合、注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等の剤型にて投与される。好ましくは、経口投与である。各製剤の調製に当たっては、所望により周知の添加剤(例：賦形剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、滑沢剤、希釈剤等)を使用できる。本化合物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病的種類や程度、投与経路等を考慮して適宜設定すればよいが、成人に経口投与する場合、通常約0.05~100mg/kg/日であり、好ましくは約0.1~10mg/kg/日である。非経口投与の場合は、通常約0.005~10mg/kg/日であり、好ましくは約0.01~1mg/kg/日である。これを1日1回~数回に分けて投与すれば良

(6)

9

い。

## 【0010】

【実施例】以下に実施例を示す。なお構造式中、波線は立体異性体の混合物であることを示す。

## 実施例1

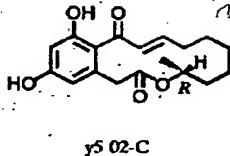
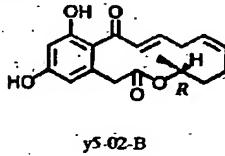
[培養] グリセリン 6.0%、グルコース 3.0%、脱脂大豆粉 (GP-SL、吉原製油株式会社) 3.0%、ポリペプトン (細粒、日本製薬株式会社) 0.5%、硫酸マグネシウム・7水塩 0.01%、硝酸ナトリウム 0.1%、水道水 (pH 7.0に調整、希苛性ソーダ) の組成の培地を 500 mL 容広口三角フラスコに分注し、121°C、30分間滅菌した。この培地にメムノニエラ・スブシンプレクス RF-10104株の寒天平板培養菌 1枚分をブレンダーで裁断し、無菌生理食塩水 100 mL に懸濁した液 4 mL を接種し、振幅 70 mm、毎分 180 回転で、23°C、10日間振とう培養を行った。

[抽出] フラスコ 20 本分の培養終了液にエタノール 2 L を加え、10 分間攪拌後、室温で 1 時間放置した。滤紙を用いてヌッチャーフィルターで得られた濾液約 4 L を減圧濃縮し、得られた水層に n-ブタノールを 700 mL 加え混合、n-ブタノール層を分液回収した。再度水層に 300 mL の n-ブタノールを加え混合、n-ブタノール層を分液回収し、先の n-ブタノール層と合わせた。この n-ブタノール層を減圧濃縮し、17.8 g のタル状の粗抽出物を得た。

[単離・精製] 粗抽出物 17.8 g の一部 1.0.9 g を酢酸エチル-水で分配し得られた酢酸エチル層を減圧濃縮し粗物質 1.8 g を得た。この粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Merck Kieselgel e.l. 60, 70~230 mesh, 150 g, n-ヘキサン-アセトン = 3:1) により分離精製し、活性画分 205 mg を得た。続いて逆相 HPLC (YMC ODS AM120, 25 i.d. X 500 mm, アセトニトリル-水 = 35:65) により分離精製し、y5-02-B (115 mg) および y5-02-C (17 mg) を得た。

## 【0011】

## 【化3】



## [y5-02-B]

性状：黄色板状結晶

溶解性：クロロホルム、酢酸エチル、アセトン、メタノールに可溶

n-ヘキサン、水に不溶

(6)

10

$[\alpha]_D^{25} -231.9^\circ$  (C=1.0, CHCl<sub>3</sub>)  
ESI-MS (m/z) 339[M+Na]<sup>+</sup>, 315[M-H]<sup>-</sup>  
HR FAB-MS (m/z) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>Na : 339.1209  
found : 339.1203

<sup>1</sup>H NMR: δ (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
1.28 (3H, d, J=6.0 Hz) 1.71 (1H, m) 1.83 (1H, m) 2.07 (1H, br. d, J=15.6 Hz) 2.45 (1H, m) 2.83 (1H, br. d, J=18.6 Hz) 3.20 (1H, m) 3.52 (1H, d, J=18.6 Hz) 4.02 (1H, d, J=18.6 Hz) 4.94 (1H, m) 5.50 (2H, m) 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz) 6.25 (1H, d, J=2.4 Hz) 6.39 (1H, d, J=15.0 Hz) 6.67 (1H, s) 6.95 (1H, ddd, J=15.0, 5.4, 5.1 Hz) 12.33 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR: δ c (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
20.6 (q) 22.2 (t) 30.3 (t) 33.9 (t) 41.6 (t) 70.3 (d) 103.0 (d) 113.0 (d) 115.8 (s) 125.0 (d) 129.7 (d) 131.8 (d) 136.4 (s) 145.5 (d) 161.1 (s) 165.1 (s) 171.7 (s) 195.4 (s)

融点：167~169 °C

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3581, 3377, 2978, 1731, 1710, 1622, 1595

UV: λ max nm (ε) (MeOH): 225 (11470) 243 (10540) 300 (7570) 333 (7210)  
(0.01N HCl): 226 (11300) 242 (10460) 301 (7430) 328 (6980)  
(0.01N NaOH): 251 (10500) 362 (19540)

## 【0012】 [y5-02-C]

性状：黄色粉末

溶解性：クロロホルム、ジエチルエーテル、酢酸エチル、アセトン、メタノールに可溶 n-ヘキサン、水に不溶

$[\alpha]_D^{28} -43.5^\circ$  (C=0.66, CHCl<sub>3</sub>)  
ESI-MS (m/z) 341[M+Na]<sup>+</sup>, 317[M-H]<sup>-</sup>  
HR FAB-MS (m/z) calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>Na : 341.1365  
found : 341.1357

<sup>1</sup>H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
1.21 (3H, d, J=6.3 Hz) 1.29 (2H, m) 1.62 (6H, m) 2.35 (2H, m) 3.62 (1H, d, J=19.2 Hz) 4.19 (1H, d, J=19.2 Hz) 5.10 (1H, m) 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz) 6.35 (1H, d, J=2.4 Hz) 6.58 (1H, d, J=15.0 Hz) 6.99 (1H, ddd, J=15.0, 8.1, 6.3 Hz) 12.20 (1H, s)

<sup>13</sup>C NMR: δ c (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
20.9 (q) 23.1 (t) 25.2 (t) 26.0 (t) 30.3 (t) 34.6 (t) 42.2 (t) 70.5 (d) 103.0 (d) 112.5 (d) 112.5 (s) 129.5 (d) 136.6 (s) 149.6 (d) 160.3 (s) 165.0 (s) 170.5 (s) 194.2 (s)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3582, 3379, 2979, 1732, 1642, 1622, 1594

UV: λ max nm (ε) (MeOH): 227 (12400) 245 (10770) 304 (5870) 330 (5490)  
(0.01N HCl): 228 (12400) 246 (sh, 10700) 306 (5460) 330 (5050)

(0.01N NaOH): 251 (11400) 369 (17580)

## 【0013】 実施例2

実施例1とほぼ同様の操作をスケールアップして行った。

(7)

. II

[培養] グリセリン 6.0%、グルコース 3.0%、脱脂大豆粉 (GP-SL、吉原製油株式会社) 3.0%、ポリペプトン (細粒、日本製薬株式会社) 0.5%、硫酸マグネシウム・7水塩 0.01%、硝酸ナトリウム 0.1% 水道水 (pH 7.0に調整、希苛性ソーダー) の組成の培地を 500 mL 容広口三角フラスコに分注し、121℃、30 分間滅菌した。この培地にメムノニエラ スプシンプレクス RF-10104 株の寒天平板培養菌 10 枚分をブレンダーで裁断し、無菌生理食塩水 1000 mL に懸濁した液 4 mL を接種し、振幅 70 mm、毎分 180 回転で、23℃、10 日間振とう培養を行った。

[抽出] フラスコ 200 本分の培養終了液は、20 L のアセトンで4時間混合攪拌し、セライド(濾過助剤・ハイフロ)を1 Kg 加え、濾布式遠心濾過機(関西遠心分離機株式会社, KAN 1.5型)を用い、濾液約27 L と、ケーキを得た。濾液約27 L を、減圧濃縮し、アセトンを留去後、酢酸エチル16 L を加え、混合攪拌の後、分液し、酢酸エチル層約16 L を得た。一方、ケーキは、酢酸エチル10 L を加え、約4時間攪拌し、濾布式遠心濾過機(関西遠心分離機株式会社, KAN 1.5型)を用い、酢酸エチル層10 L を得た。両方の酢酸エチル層を減圧濃縮し、1.5 L とした。次に、飽和食塩水1 L と混合し、静置後、酢酸エチル層を分液回収した。少量の硫酸ナトリウム(無水)で乾燥後、減圧濃縮し、4.6.4 g のタール状の粗抽出物を得た。

[単離・精製] 得られた粗抽出物 4.6. 4 g を、5.0 mL の酢酸エチルで溶解し、シリカゲル 6.0 (7.0~2.3 0 メッシュ、メルク社製)を 0.75 Kg 充填した中圧カラム (内径; 5 cm、長さ; 7.5 cm) を用い、酢酸エチルでクロマトし、有効画分 3 L を減圧濃縮し、3.2. 5 g のタール状の粗抽出物を得た。得られた粗抽出物 3.2. 5 g をアセトニトリル／水 (4.5 / 5.5) 1.5 0 mL に溶解し、コスモシール 7.5 C 1.8-OPN を 2 Kg 充填した中圧カラム (内径; 8 cm、長さ; 8.0 cm) を用い、移動相; アセトニトリル／水 (4.5 / 5.5)、流速; 6.0 mL / 分でクロマトを行った。9.0 mL / フラクションで分画し、フラクション No. 7.4~\*



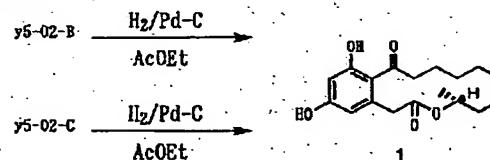
化合物y5-02-B (6 mg, 0.0189 mmol) のTHF (2 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.0 mg, 0.029 mmol)を加え、氷冷下で1時間、室温で1時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC(SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X15 0mm, 50 % CH<sub>3</sub>CNaq.)で分離精製し化合物 2 (3.0 mg, 50

12

\* 96 (2070mL) の有効画分を得た。減圧濃縮し  
アセトニトリル留去後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチ  
ル層を分液回収した。少量の硫酸ナトリウム（無水）で  
乾燥後、減圧下濃縮乾固し、少量のアセトニトリルに溶  
解し、冷却・放置することにより粒状のy5-02-B(1.5  
3 g)を得た。さらに、母液を減圧下濃縮乾固し、少量  
のアセトニトリルに溶解し、冷却・放置することによ  
り、粒状のy5-02-B(3.72mg)を得た。

### 【0014】寒施例3

[化4]



(1) 化合物y5-02-B (10 mg, 0.0316 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、パラジウム炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 7.8 i. d. X 150 mm, 40 % CH<sub>3</sub>CNaq.) で分離精製し化合物1 (9 mg, 89 %)を得た。

### [化合物 1]

ESI-MS (*m/z*) 343[M+Na]<sup>+</sup>, 319[M-H]<sup>-</sup>

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

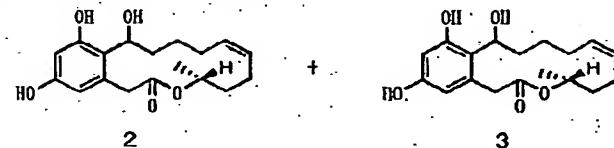
1. 26 (3H, d,  $J$ =6. 3Hz) 1. 32 (4H, m) 1. 58 (2H, m) 1. 66 (2H, m) 1.  
 90 (4H, m) 2. 80 (2H, m) 3. 65 (1H, d,  $J$ =18. 0Hz) 4. 05 (1H, d,  $J$ =1.  
 8. 0Hz) 5. 11 (1H, m) 6. 29 (1H, d,  $J$ =2. 4Hz) 6. 35 (1H, d,  $J$ =2. 4Hz)  
 7. 96 (1H, s) 12. 79 (1H, s)

30 IR:  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3582, 2933, 1728, 1622

(2) 化合物y5-02-C (10 mg, 0.0316 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、パラジウム炭素(2.5 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮した残渣を逆相HPLC(SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, 40% CH<sub>3</sub>CNaq.) で分離精製し化合物 1 (9.2 mg, 91 %)を得た。

### 【0015】实施例4

【化5】



%) と化合物 3 (2.2 mg, 36 %) を得た。

### [化合物2]

ESI-MS (*m/z*) 343[M+Na]<sup>+</sup>, 319[M-H]<sup>-</sup>

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  (300 MHz, acetone- $d_6$ )

1. 18 (3H, d, J=6.3 Hz) 1. 29 (1H, m) 1. 56-1. 76 (3H, m) 1. 80-1. 92 (4H, m) 2. 48 (2H, m) 3. 43 (1H, d, J=17.4 Hz) 3. 78 (1H, d, J=1.7.4 Hz) 4. 89 (1H, m) 5. 01 (1H, m) 5. 26 (2H, m) 6. 20 (1H, d, J=2.

(8)

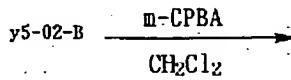
13

4Hz) 6. 25 (1H, d, J=2. 4Hz) 8. 10 (1H, s) 8. 78 (1H, s)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3595, 3421, 2932, 1730, 1692, 1627,  
 1600

## 【化合物3】

ESI-MS (m/z) 343 [M+Na]<sup>+</sup>, 319 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR:  $\delta$  (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1. 20 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 29 (2H, m) 1. 52-1. 71 (3H, m) 1. 75-1. \*

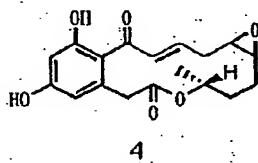


14

\* 96 (3H, m) 2. 18 (2H, m) 3. 43 (1H, d, J=16. 2Hz) 3. 54 (1H, d, J=1  
 6. 2Hz) 4. 75 (1H, m) 4. 85 (1H, m) 5. 28 (2H, m) 6. 23 (1H, d, J=2.  
 4Hz) 6. 26 (1H, d, J=2. 4Hz) 8. 13 (1H, s) 8. 98 (1H, s)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3590, 3346, 2932, 1713, 1626, 1598

## 【0016】実施例5

## 【化6】



4

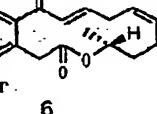
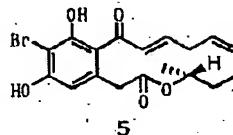
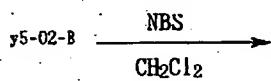
※ESI-MS (m/z) 355 [M+Na]<sup>+</sup>, 331 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR:  $\delta$  (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1. 22 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 54 (1H, m) 1. 77 (3H, m) 2. 30 (1H, m) 2.  
 91 (2H, m) 3. 25 (1H, dt, J=10. 2, 3. 6Hz) 3. 74 (1H, d, J=19. 5H  
 z) 4. 40 (1H, d, J=19. 5Hz) 4. 83 (1H, m) 6. 32 (1H, d, J=2. 4Hz)  
 6. 35 (1H, d, J=2. 4Hz) 6. 91 (2H, m)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3301, 2973, 1731, 1702, 1619, 1589, 14  
 55

## 【0017】実施例6

## 【化7】



★ 10 (1H, s) 6. 44 (1H, dt, J=15. 3, 1. 8Hz) 6. 47 (1H, s) 6. 99 (1H,  
 3d, J=15. 3, 5. 4, 5. 1Hz) 13. 2 (1H, s)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3495, 2977, 1731, 1640, 1606, 1590

## 【化合物6】

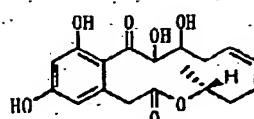
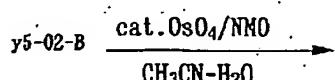
ESI-MS (m/z) 495 [M+Na]<sup>+</sup>, 472 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR:  $\delta$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 30 (3H, d, J=5. 7Hz) 1. 78 (2H, m) 2. 10 (1H, m) 2. 32 (1H, m) 2.  
 84 (1H, m) 3. 20 (1H, m) 3. 86 (1H, d, J=18. 3Hz) 4. 00 (1H, d, J=1.  
 8. 3Hz) 5. 15 (1H, m) 5. 40 (1H, m) 5. 57 (1H, m) 6. 37 (1H, d, J=1.  
 5. 6Hz) 7. 07 (1H, d, J=15. 6Hz)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3480, 2981, 1730, 1641, 1600, 1580

## 【0018】実施例7

## 【化8】



7

化合物y5-02-B (30 mg, 0. 095 mmol) のアセトニトリル  
 (2 ml) 一水 (1 ml) の混合溶液に、N-メチルモルフォ

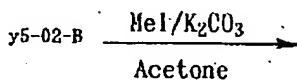
リン N-オキシド (22 mg, 0. 189 mmol)、OsO<sub>4</sub>水溶液 (4  
 % w/v, 60  $\mu$ l) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液に

(9)

15

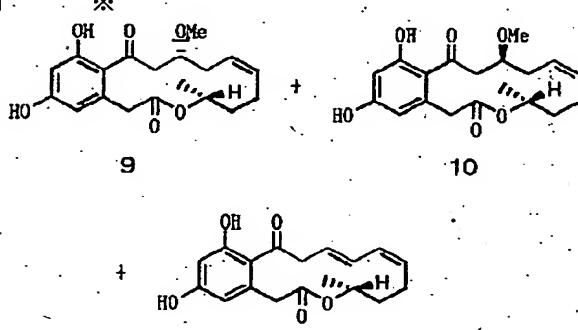
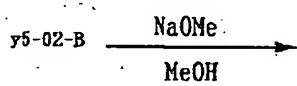
10 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えさらに30分攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150 mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し化合物7 (1.4 mg, 4.2 %)を得た。

## [化合物7]

ESI-MS (m/z) 373 [M+Na]<sup>+</sup>, 349 [M-H]<sup>-</sup>

化合物y5-02-B (30 mg, 0.095 mmol) のアセトン (5 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (20 mg, 0.142 mmol) と炭酸カリウム (14 mg, 0.104 mmol) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150 mm, 50 % CH<sub>3</sub>CNaq.) で分離精製し、化合物8 (9.4 mg, 30 %)を得た。

## [化合物8]

ESI-MS (m/z) 331 [M+H]<sup>+</sup>, 353 [M+Na]<sup>+</sup>, 329 [M-H]<sup>-</sup>

化合物y5-02-B (80 mg, 0.25 mmol) のメタノール (5 ml) 溶液に、1 Mol ナトリウムメチラート溶液 (506 μl) を加え、45 °Cで2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150 mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し化合物9 (21 mg, 24 %)、化合物10 (31 mg, 36 %)、化合物11 (4 mg, 5 %) そして原料回収としてy5-02-B (5 mg)を得た。

## [化合物9]

ESI-MS (m/z) 349 [M+H]<sup>+</sup>, 371 [M+Na]<sup>+</sup>, 347 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 29 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 69 (1H, m) 1. 84 (1H, m) 2. 09 (1H, m) 2. 29 (1H, m) 2. 42 (2H, m) 2. 84 (1H, dd, J=17. 1, 5. 1Hz) 3. 04 (1H, dd, J=17. 1, 7. 8Hz) 3. 39 (3H, s) 3. 47 (1H, d, J=17. 4Hz) 3. 96

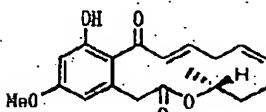
16

\* 1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1. 17 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 62 (2H, m) 1. 80 (1H, m) 1. 93 (1H, m) 2. 30 (2H, m) 3. 46 (1H, d, J=17. 1Hz) 3. 81 (1H, m) 4. 29 (1H, d, J=17. 1Hz) 4. 78 (1H, m) 4. 80 (1H, d, J=6. 9Hz) 5. 40 (1H, m) 5. 54 (1H, m) 6. 36 (1H, d, J=2. 4Hz) 6. 40 (1H, d, J=2. 4Hz)

## 【0 0 1' 9】 実施例8

## 【化9】



8

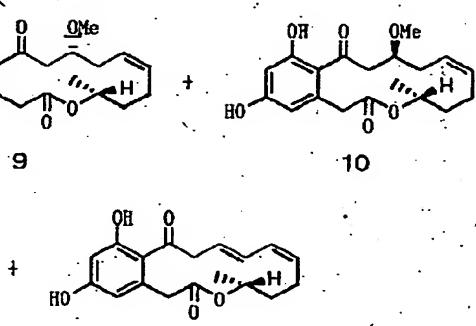
\* 1H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 26 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 63 (1H, m) 1. 78 (1H, m) 2. 06 (1H, m) 2. 46 (1H, m) 2. 82 (1H, m) 3. 20 (1H, m) 3. 53 (1H, d, J=18. 9Hz) 3. 82 (3H, s) 4. 04 (1H, d, J=18. 9Hz) 4. 89 (1H, m) 5. 50 (2H, m) 6. 28 (1H, d, J=2. 7Hz) 6. 41 (1H, d, J=2. 7Hz) 6. 44 (1H, d, J=15. 3Hz) 6. 93 (1H, ddd, J=15. 3, 5. 4, 5. 1Hz) 12. 56 (1H, s)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2974, 1732, 1639, 1617, 1587

## 【0 0 2 0】 実施例9

## 【化10】



11

(1H, d, J=17. 4Hz) 4. 14 (1H, m) 5. 10 (1H, m) 5. 50 (2H, m) 5. 87

(1H, d, J=2. 4Hz) 6. 21 (1H, d, J=2. 4Hz) 10. 39 (1H, br. s)

13C NMR: δ C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

20. 6 (q) 22. 4 (t) 30. 1 (t) 34. 3 (t) 41. 0 (t) 47. 2 (t) 56. 8 (q) 40. 8 (d) 77. 0 (d) 102. 6 (d) 114. 2 (d) 118. 0 (s) 125. 5 (d) 131. 2 (d) 134. 9 (s) 160. 6 (s) 161. 7 (s) 172. 7 (s) 203. 6 (s)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3584, 3367, 2982, 1711, 1621, 1592

## 【化合物11】

ESI-MS (m/z) 349 [M+H]<sup>+</sup>, 371 [M+Na]<sup>+</sup>, 347 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 26 (3H, d, J=6. 0Hz) 1. 72 (1H, m) 1. 86 (1H, m) 2. 05 (1H, m) 2. 36 (2H, m) 2. 55 (1H, m) 2. 64 (1H, d, J=17. 1Hz) 3. 01 (1H, dd, J=17. 1, 9. 6Hz) 3. 47 (3H, s) 3. 52 (1H, d, J=18. 6Hz) 4. 02 (1H, m) 4. 25 (1H, d, J=18. 6Hz) 4. 83 (1H, m) 5. 46 (2H, m) 6. 05 (1H, d, J=2. 7Hz) 6. 11 (1H, d, J=2. 7Hz) 7. 13 (1H, s) 13. 7 (1H, s)

(10)

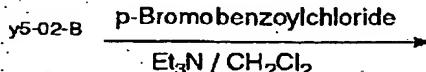
17

IR:  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3579, 3221, 2978, 1730, 1619

[化合物 1 1]

ESI-MS (m/z) 317[M+H]<sup>+</sup>, 339[M+Na]<sup>+</sup>, 315[M-H]<sup>-</sup>1H NMR:  $\delta$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 18 (3H, d, J=6.0Hz) 1. 46 (1H, m) 1. 83 (1H, m) 2. 00 (1H, m) 2. 70 (1H, m) 3. 49 (1H, m) 3. 61 (1H, m) 3. 64 (1H, d, J=18.6Hz) 4. 3.\*

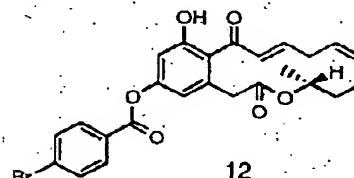


18

\* 4 (1H, d, J=18.6Hz) 4. 67 (1H, m) 5. 36 (1H, ddd, J=10.8, 10.5, 5.4Hz) 5. 75 (1H, ddd, J=15.6, 10.5, 4.8Hz) 6. 13 (1H, dd, J=10.5, 10.5Hz) 6. 22 (1H, d, J=2.7Hz) 6. 26 (1H, d, J=2.7Hz) 6. 48 (1H, dd, J=15.6, 10.5Hz)

【0021】実施例 1 0

【化 1 1】



化合物 y5-02-B (45 mg, 0.142 mmol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、パラブロモベンゾイルクロライド (34 mg, 0.156 mmol) とトリエチルアミン (29 mg, 0.284 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (Merck TLC plate Silica gel 60F254, n-hexane-acetone=3:1) で分離精製し化合物 1-2 (28 mg, 41 %)を得た。

[化合物 1 2]

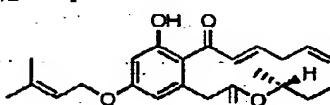
ESI-MS (m/z) 522[M+Na]<sup>+</sup>, 498[M-H]<sup>-</sup>※ 1H NMR:  $\delta$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1. 25 (3H, d, J=6.3Hz) 1. 70 (1H, m) 1. 82 (1H, m) 2. 06 (1H, m) 2. 42 (1H, m) 2. 85 (1H, m) 3. 24 (1H, m) 3. 61 (1H, d, J=18.9Hz) 4. 06 (1H, d, J=18.9Hz) 4. 92 (1H, m) 5. 51 (2H, m) 6. 44 (1H, dt, J=1.5, 3, 1.8Hz) 6. 66 (1H, d, J=2.4Hz) 6. 85 (1H, d, J=2.4Hz) 7. 04 (1H, ddd, J=15.3, 6.0, 5.1Hz) 7. 66 (2H, d, J=9.0Hz) 8. 03 (2H, d, J=9.0Hz) 11.6 (1H, s)

IR:  $\nu$  max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2977, 1739, 1644, 1617, 1591, 1489, 1422

【0022】実施例 1 1

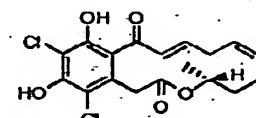
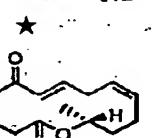
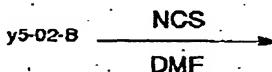
【化 1 2】



13

化合物 y5-02-B (50 mg, 0.158 mmol) のアセトン (5 ml) 溶液に、1-bromo-3-methyl-2-butene (26 mg, 0.174 mmol) と炭酸カリウム (26 mg, 0.189 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g, n-hexane-acetone=3:1) および逆相HPLC (SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し化合物 1-3 (24 mg, 40 %)を得た。

[化合物 1 3]

ESI-MS (m/z) 385[M+H]<sup>+</sup>, 407[M+Na]<sup>+</sup>, 383[M-H]<sup>-</sup>

化合物 y5-02-B (31 mg, 0.098 mmol) のDMF (3 ml) 溶液に、N-クロロスルシンイミド (19 mg, 0.147 mmol) を加え、80°Cで8時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し化合物 1-4 (10 mg, 32 %)を得た。

(11)

19

$3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (0.1% $\text{HCOOH}$ ) gradient]で分離精製し化合物14(15.7 mg, 41%)と化合物15(13.8 mg, 36%)を得た。

## 【化合物14】

ESI-MS ( $m/z$ ) 351 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ , 373 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ , 349 [ $\text{M}-\text{H}]^-$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 1. 31 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ) 1. 80 (2H, m) 2. 11 (1H, m) 2. 36 (1H, m) 2. 83 (1H, m) 3. 22 (1H, m) 3. 85, 3. 96 (2H, ABq,  $J=18.6\text{Hz}$ ) 5. 14 (1H, m) 5. 40 (1H, m) 5. 57 (1H, m) 6. 13 (1H, s) 6. 36 (1H, dt,  $J=15.3, 2.1\text{Hz}$ ) 6. 60 (1H, s) 7. 06 (1H, ddd,  $J=15.3, 5.4, 3.3\text{Hz}$ ) 11. 53 (1H, s)

IR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3521, 2980, 1733, 1642, 1616, 1588, 1467, 1431, 1422

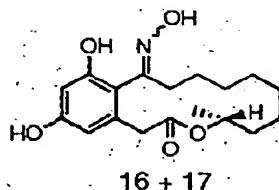
20

## \*【化合物15】

ESI-MS ( $m/z$ ) 385 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ , 407 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ , 383 [ $\text{M}-\text{H}]^-$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 1. 31 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ) 1. 79 (2H, m) 2. 12 (1H, m) 2. 34 (1H, m) 2. 85 (1H, m) 3. 22 (1H, m) 3. 91 (2H, s) 5. 14 (1H, m) 5. 43 (1H, m) 5. 58 (1H, m) 6. 37 (1H, dt,  $J=15.0, 2.1\text{Hz}$ ) 7. 10 (1H, ddd,  $J=15.0, 5.4, 3.6\text{Hz}$ ) 12. 02 (1H, s)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3505, 2980, 1730, 1642, 1586, 1465, 1421

## 【0024】実施例13

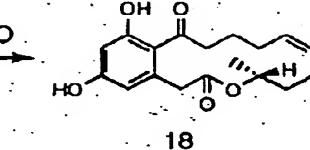
## 【化14】



実施例3で得られた化合物1(6.0 mg, 0.189 mmol)のピリジン(6 ml)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(26 mg, 0.379 mmol)を加え、90°Cで6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した残渣を逆相HPLC(SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm,  $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$  gradient)で分離精製し、立体異性体である化合物16(30 mg, 3.9%)と化合物17(27 mg, 35%)を得た。

## 【化合物16】

ESI-MS ( $m/z$ ) 336 [ $\text{M}+\text{H}]^+$ , 358 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ , 334 [ $\text{M}-\text{H}]^-$   
 $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (300 MHz, acetone- $d_6$ )  
 1. 20 (3H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ) 1. 20-1. 40 (10H, m) 1. 52 (2H, m) 2. 41 (1H, m) 2. 66 (1H, m) 3. 45, 3. 53 (2H, ABq,  $J=17.4\text{Hz}$ ) 5. 00 (1H, m)  $\times^{30}$



化合物y5-02-B(40 mg, 0.126 mmol)のMeOH(3 ml)溶液に、 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (30 mg, 0.126 mmol)を加えた後、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム(7 mg, 0.189 mmol)を1時間かけて加え、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、サンプル前処理用固相抽出カラム(Waters Associates, SEP-PAK SILICA CARTRIDGE)を通して沈殿物を除いた。溶出液を0.1 N 塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC(SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X 150mm, 55%  $\text{CH}_3\text{OH}$ aq.)で分離精製し化合物18(23.3 mg, 58%)を得た。

## 【化合物18】

ESI-MS ( $m/z$ ) 341 [ $\text{M}+\text{Na}]^+$ , 317 [ $\text{M}-\text{H}]^-$

## 【0025】実施例14

## 【化15】

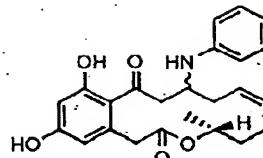
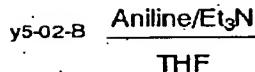
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 1. 30 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ) 1. 66 (2H, m) 1. 85 (1H, m) 2. 02 (2H, m) 2. 18 (2H, m) 2. 47 (1H, m) 2. 70 (2H, m) 3. 58 (1H, d,  $J=18.3\text{Hz}$ ) 4. 09 (1H, d,  $J=18.3\text{Hz}$ ) 5. 01 (1H, m) 5. 33 (2H, m) 6. 18 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ) 6. 24 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ )  
 $^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  C (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  
 20. 7 (q) 22. 3 (t) 22. 7 (t) 26. 5 (t) 34. 5 (t) 42. 0 (t) 43. 0 (t) 70. 9 (d) 103. 7 (d) 114. 4 (d) 115. 2 (s) 129. 6 (d) 130. 4 (d) 136. 5 (s) 161. 2 (s) 166. 5 (s) 172. 5 (s) 205. 3 (s)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ )  $\text{cm}^{-1}$ : 3579, 3365, 2946, 1729, 1708, 1623, 1490, 1442

## 【0026】実施例15

## 【化16】

(12)

21



化合物y5-02-B (50 mg, 0.158 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン(32 mg, 0.316 mmol)とアニリン(2.9 mg, 0.316 mmol)を加え、室温で4時間攪拌した。反応液を0.1 N 塩酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査を逆相HPLC[SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19i. d. X150mm, 38 % CH<sub>3</sub>CNaq. (0.2 % HCOO<sup>-</sup>)]で分離精製し、立体異性体である化合物19 (22.7 mg, 35 %)と化合物20 (18.6 mg, 29%)を得た。

## 【化合物19】

ESI-MS (m/z) 410[M+H]<sup>+</sup>, 432[M+Na]<sup>+</sup>, 408[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.19 (3H, d, J=6.3Hz) 1.60 (1H, m) 1.73 (1H, m) 1.95 (1H, m) 2.18 (1H, m) 2.38 (1H, m) 2.52 (1H, m) 2.91 (1H, dd, J=17.7, 8.7 Hz) 3.25 (1H, dd, J=17.7, 3.6Hz) 3.47 (1H, d, J=17.1Hz) 4.12 (1H, m) 4.32 (1H, d, J=17.1Hz) 4.87 (1H, m) 5.43 (1H, td, J=10.8, 4.5Hz) 5.63 (1H, m) 6.33 (1H, d, J=2.1Hz) 6.36 (1H, d, J=8.7Hz) 7.05 (2H, dd, J=8.7, 7.2Hz).

10 1505, 1439

\* 2.1Hz) 6.55 (1H, t, J=7.2Hz) 6.67 (2H, d, J=8.4Hz) 7.08 (2H, dd, J=8.4, 7.2Hz)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3583, 3380, 2932, 1727, 1621, 1601,

15 1505, 1439

## 【化合物20】

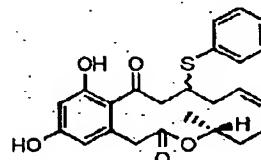
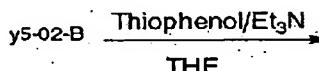
ESI-MS (m/z) 410[M+H]<sup>+</sup>, 432[M+Na]<sup>+</sup>, 408[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.20 (3H, d, J=6.3Hz) 1.76 (2H, m) 1.96 (1H, m) 2.14 (1H, m) 2.55-2.77 (3H, m) 3.51 (1H, dd, J=15.6, 6.3Hz) 3.66 (1H, d, J=8.3Hz) 3.89 (1H, m) 4.39 (1H, d, J=18.3Hz) 4.86 (1H, m) 5.38 (1H, dd, J=10.5, 10.5Hz) 5.63 (1H, m) 6.33 (1H, d, J=2.4Hz) 6.36 (1H, d, J=2.4Hz) 6.54 (1H, t, J=7.2Hz) 6.62 (2H, d, J=8.7Hz) 7.05 (2H, dd, J=8.7, 7.2Hz).

20 1503, 1442

## 【0027】実施例16

## 【化17】



21 + 22

化合物y5-02-B (46 mg, 0.146 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に、トリエチルアミン(29 mg, 0.29 mmol)とチオフェノール(35 mg, 0.32 mmol)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液を0.1 N 塩酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(13 g, n-hexane-acetone=2:1)および逆相HPLC[SymmetryPrep™ C<sub>18</sub>, 7 μm, 19i. d. X150mm, 4.5 % CH<sub>3</sub>CNaq. (0.2 % HCOOH)]で分離精製し、立体異性体である化合物21 (19 mg, 30 %)と化合物22 (32 mg, 51 %)を得た。

## 【化合物21】

ESI-MS (m/z) 449[M+Na]<sup>+</sup>, 425[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.17 (3H, d, J=6.3Hz) 1.58 (1H, m) 1.73 (1H, m) 1.95 (1H, m) 2.33 (2H, m) 2.52 (1H, m) 2.98 (1H, dd, J=18.0, 10.8Hz) 3.38 (1H, dd, J=18.0, 3.0Hz) 3.40 (1H, d, J=17.1Hz) 3.87 (1H, m) 4.3

0 (1H, d, J=17.1Hz) 4.88 (1H, m) 5.49 (1H, td, J=10.5, 4.5Hz) 5.70 (1H, m) 6.31 (1H, d, J=2.1Hz) 6.37 (1H, d, J=2.1Hz) 7.20-7.50 (5H, m)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3581, 3376, 2980, 1709, 1619, 1590, 1473, 1412

## 【化合物22】

ESI-MS (m/z) 449[M+Na]<sup>+</sup>, 425[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.19 (3H, d, J=6.0Hz) 1.75 (2H, m) 1.97 (1H, m) 2.16 (1H, m) 2.51 (1H, m) 2.76-2.89 (2H, m) 3.43 (1H, dd, J=15.9, 7.2Hz) 3.65 (1H, m) 3.69 (1H, d, J=18.3Hz) 4.34 (1H, d, J=18.3Hz) 4.85 (1H, m) 5.42 (1H, m) 5.55 (1H, m) 6.35 (2H, m) 7.20-7.40 (5H, m)

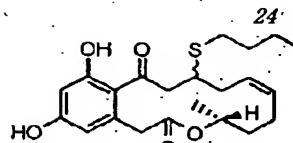
IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3579, 3355, 2978, 1730, 1621, 1475, 1439

## 【0028】実施例17

## 【化18】

(13)

23



23 + 24

化合物y5-02-B (20 mg, 0.0633 mmol) のTHF (3 ml) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (16 mg, 0.126 mmol) とn-ブチルメルカプタン (11 mg, 0.126 mmol) を加え、70 °Cで7時間攪拌した。室温に冷却した後、反応液を0.1 N 塩酸水溶液にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC [SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, 45 % CH<sub>3</sub>CNaq. (0.2 % HCOOH)] で分離精製し、立体異性体である化合物23 (16 mg, 62 %) と化合物24 (5.6 mg, 21 %)を得た。

## 【化合物23】

ESI-MS (m/z) 429 [M+Na]<sup>+</sup>, 405 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

0.91 (3H, t, J=7.5Hz) 1.17 (3H, d, J=6.0Hz) 1.41 (2H, m) 1.52  
-1.64 (3H, m) 1.72 (1H, m) 1.94 (1H, m) 2.24-2.50 (3H, m) 2.58  
(2H, t, J=7.2Hz) 2.91 (1H, m) 3.34 (2H, m) 3.41 (1H, d, J=17.1  
Hz) 4.22 (1H, d, J=17.1Hz) 4.87 (1H, m) 5.44 (1H, ddd, J=10. \*

\* 8, 9, 6; 4.8Hz) 5.64 (1H, m) 6.31 (1H, d, J=2.1Hz) 6.39 (1H, d,  
J=2.1Hz)

IR: ν<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3580, 3365, 2959, 1710, 1619, 1590,  
1494, 1458, 1434

## 【化合物24】

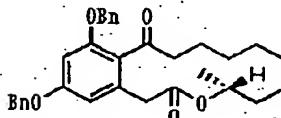
ESI-MS (m/z) 429 [M+Na]<sup>+</sup>, 405 [M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

0.88 (3H, t, J=7.2Hz) 1.19 (3H, d, J=6.3Hz) 1.37 (2H, m) 1.53  
(2H, m) 1.75 (2H, m) 1.98 (1H, m) 2.16 (1H, m) 2.52 (1H, m) 2.59  
(2H, t, J=7.2Hz) 2.75 (2H, m) 3.12 (1H, m) 3.37 (1H, dd, J=15.  
9, 7.5Hz) 3.67 (1H, d, J=18.6Hz) 4.37 (1H, d, J=18.6Hz) 4.83  
(1H, m) 5.40 (1H, m) 5.53 (1H, m) 6.33 (2H, m)

IR: ν<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3580, 3365, 2958, 1730, 1620, 1487,  
1442

## 【0029】実施例1・8

## 【化1.9】



25

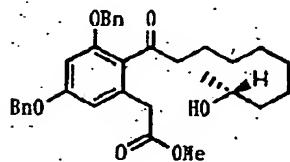
※ 1H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.19 (3H, d, J=6.6Hz) 1.20-1.70 (12H, m) 2.75 (1H, ddd, J=1  
6.5, 7.8, 4.5Hz) 2.96 (1H, ddd, J=16.5, 8.4, 4.5Hz) 3.49 (1  
H, d, J=16.8Hz) 3.96 (1H, d, J=16.5Hz) 5.00 (1H, m) 5.03 (4H,  
s) 6.53 (2H, s) 7.30-7.40 (10H, m)

IR: ν<sub>max</sub> (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 2934, 1725, 1676, 1602, 1581, 1455,  
1433

## 【0030】実施例1・9

## 【化2.0】



26

実施例3で得られた化合物1 (100 mg, 0.312 mmol) のアセトン (5 ml) 溶液に、ベンジルブロマイド (53 mg, 0.781 mmol) と炭酸カリウム (108 mg, 0.781 mmol) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (13 g, n-hexane-acetone =3:1) で分離精製し化合物25 (145 mg, 90 %)を得た。

## 【化合物2.5】

ESI-MS (m/z) 523 [M+Na]<sup>+</sup>

※

25

NaOMe/MeOH

実施例1・8で得られた化合物25 (120 mg, 0.24 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、1 Mol ナトリウムメチラート溶液 (240 ml) を加え、40 °Cで48時間攪拌した。反応液を0.1 N 塩酸水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽

出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣を逆相HPLC [SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, 58 % CH<sub>3</sub>CNaq.] で分離精製し化合物26 (60 mg, 47 %)を得た。

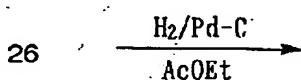
(14)

25

## [化合物26]

ESI-MS (m/z) 555[M+Na]<sup>+</sup>, 531[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

1.18 (3H, d, J=6.3Hz) 1.21 (5H, m) 1.38 (4H, m) 1.58 (3H, m) 2.81 (2H, t, J=7.5Hz) 3.63 (2H, s) 3.67 (3H, s) 3.77 (1H, m) 5.02 (2H, s) 5.04 (2H, s) 6.48 (1H, d, J=2.4Hz) 6.54 (1H, d, J=2.4Hz)\*

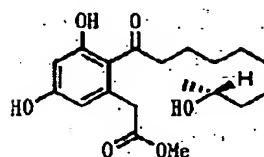


\* z) 7.34-7.40 (10H, m)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3612, 2930, 1735, 1679, 1602, 1579, 1455, 1434

## 【0031】実施例20

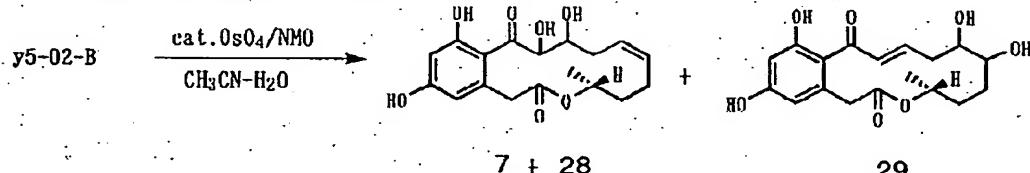
## 【化21】



26

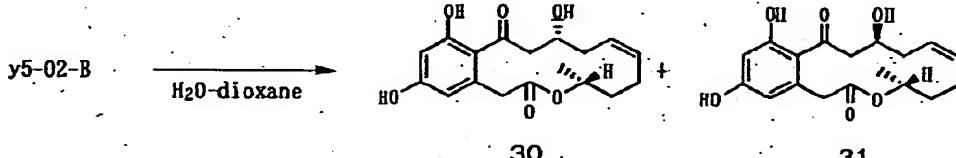
実施例19で得られた化合物26 (50 mg, 0.094 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、パラジウム炭素 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応液をろ過し、減圧濃縮した残渣を逆相HPLC (SymmetryPrep™ C18, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し化合物27 (28 mg, 85 %)を得た。

## [化合物27]

ESI-MS (m/z) 353[M+H]<sup>+</sup>, 375[M+Na]<sup>+</sup>, 351[M-H]<sup>-</sup>

化合物y5-02-B (200 mg, 0.633 mmol) のアセトニトリル (8 ml) - 水 (2 ml) の混合溶液に、N-メチルモルフォリン N-オキシド (81 mg, 0.696 mmol)、OsO<sub>4</sub>水溶液 (4 % w/v, 400 μl) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液に10 % 亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えさらに30分攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, n-hexane:AcOEt:MeOH=2:2:1) および逆相HPLC (SymmetryPrep™ C18, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient) で分離精製し、実施例7の化合物7 (13 mg, 5.8 %)、化合物28 (11 mg, 4.9 %)、および化合物29 (9 mg, 4.0 %)を得た。なお化合物7と化合物28は共に、OsO<sub>4</sub>酸化により得られることからも明らかのように、それぞれの隣接する2個のヒドロキシ基 (R<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>に相当) 部分はシス配置であるが、それぞれの結合方向が逆である立体異性体の関係にある。

## [化合物28]



30

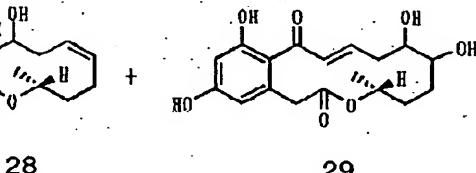
31

\* z) 7.34-7.40 (10H, m)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3612, 2930, 1735, 1679, 1602, 1579, 1455, 1434

## 【0032】実施例21

## 【化22】

ESI-MS (m/z) 373[M+Na]<sup>+</sup>, 349[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300MHz, CD<sub>3</sub>OD)

1.16 (3H, d, J=6.3Hz) 1.42 (1H, m) 1.63 (2H, m) 1.72-1.91 (2H, m) 2.25 (1H, m) 3.25 (1H, m) 3.40 (1H, d, J=14.1Hz) 4.18 (1H, d, J=14.1Hz) 4.68 (1H, m) 5.05 (1H, d, J=8.4Hz) 5.20 (1H, m) 5.65 (1H, m) 6.28 (1H, d, J=2.7Hz) 6.37 (1H, d, J=2.7Hz)

## 【化合物29】

ESI-MS (m/z) 373[M+Na]<sup>+</sup>, 349[M-H]<sup>-</sup>1H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.15 (3H, d, J=6.3Hz) 1.50-1.68 (3H, m) 1.87 (1H, m) 2.40-2.61 (2H, m) 3.39 (1H, d, J=11.4Hz) 3.73 (1H, d, J=19.5Hz) 4.08 (1H, ddd, J=11.4, 5.4, 2.0Hz) 4.48 (1H, d, J=19.5Hz) 4.98 (1H, m) 6.31 (1H, d, J=2.4Hz) 6.35 (1H, d, J=2.4Hz) 6.84 (1H, dd, J=14.7, 3.3Hz) 6.92 (1H, d, J=14.7Hz)

## 【0033】実施例22

## 【化23】

(15)

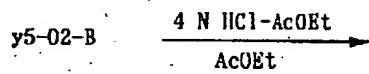
27

化合物y5-02-B (200 mg, 0.63 mmol) をジオキサン(5 ml)と水(9.5 ml)に溶解し50°Cで4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し得られた酢酸エチル層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35 g, n-hexane-acetone=3:2)及び逆相HPLC[Symmetry Prep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient]で分離精製し立体異性体である化合物3 0 (27 mg, 12 %)と化合物3 1 (18 mg, 8.5 %)そして原料回収として化合物y5-02-B (142 mg, 0.45 mmol)を得た。

## 【化合物3 0】

ESI-MS (m/z) 357 [M+Na]<sup>+</sup>, 333 [M-H]<sup>-</sup>, 667 [2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (600MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 1. 21 (3H, d, J=6. 1Hz) 1. 69 (1H, m) 1. 76 (1H, tt, J=11. 1, 4. 2Hz)  
 2) 1. 98 (1H, m) 2. 25 (1H, m) 2. 36 (1H, m) 2. 49 (1H, m) 3. 01 (1H, dd, J=17. 5, 6. 7Hz) 3. 05 (1H, dd, J=17. 5, 5. 9Hz) 3. 57 (1H, d, J=17. 6Hz) 4. 18 (1H, d, J=17. 6Hz) 4. 36 (1H, m) 4. 93 (1H, m) 5. 43 (1H, td, J=10. 4, 4. 3Hz) 5. 64 (1H, m) 6. 33 (1H, d, J=2. 4Hz) 6. 34 (1H, d, J=2. 4Hz)  
<sup>13</sup>C NMR: δ (150MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 20. 9 (q) 23. 0 (t) 34. 8 (t) 35. 3 (t) 41. 2 (t) 50. 2 (t) 67. 4 (d) \*

20. 9 (q) 23. 0 (t) 34. 8 (t) 35. 3 (t) 41. 2 (t) 50. 2 (t) 67. 4 (d) \*



28

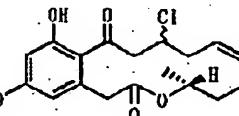
\* 69. 9 (d) 102. 8 (d) 114. 1 (d) 118. 8 (s) 127. 3 (d) 131. 5 (d) 138. 2 (s) 162. 2 (s) 163. 1 (s) 171. 9 (s) 205. 9 (s)  
 IR: ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3370, 1714, 1617, 1494

## 【化合物3 1】

ESI-MS (m/z) 357 [M+Na]<sup>+</sup>, 333 [M-H]<sup>-</sup>, 667 [2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (600MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 1. 21 (3H, d, J=6. 2Hz) 1. 72 (1H, dddd, J=14. 5, 12. 2, 4. 4, 2. 5Hz) 1. 81 (1H, ddt, J=14. 5, 11. 5, 3. 9Hz) 1. 98 (1H, d-like) 2. 07 (1H, m) 2. 57 (1H, ddd, J=13. 5, 11. 6, 9. 2Hz) 2. 60 (1H, m) 2. 70 (1H, dd, J=16. 2, 3. 3Hz) 3. 19 (1H, dd, J=16. 2, 8. 0Hz) 3. 70 (1H, d, J=18. 5Hz) 4. 12 (1H, m) 4. 37 (1H, d, J=18. 5Hz) 4. 84 (1H, dqd, J=11. 5, 6. 2, 2. 6Hz) 5. 38 (1H, tt, J=10. 6, 2. 3Hz) 5. 48 (1H, m) 6. 32 (1H, d, J=2. 6Hz) 6. 35 (1H, d, J=2. 6Hz)  
<sup>13</sup>C NMR: δ (150MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 20. 8 (q) 23. 1 (t) 35. 3 (t) 36. 3 (t) 42. 6 (t) 49. 8 (t) 67. 7 (d) 70. 0 (d) 103. 2 (d) 114. 6 (d) 116. 9 (s) 128. 1 (d) 131. 8 (d) 139. 2 (s) 163. 2 (s) 166. 1 (s) 172. 2 (s) 205. 7 (s)  
 IR: ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3475, 1729, 1716, 1608, 1494

## 【0034】実施例2 3

## 【化24】



32 + 33

化合物y5-02-B (52 mg, 0.164 mmol) の酢酸エチル溶液(3 ml)に氷冷下、4 N塩酸-酢酸エチル溶液(823 μl, 1. 329 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を氷水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査を逆相HPLC[Symmetry Prep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, 44%CH<sub>3</sub>CNaq.]で分離精製し立体異性体である化合物3 2 (25 mg, 43. 5 %)と化合物3 3 (21 mg, 36 %)を得た。

## 【化合物3 2】

ESI-MS (m/z) 375 [M+Na]<sup>+</sup>, 351 [M-H]<sup>-</sup>, 703 [2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 1. 18 (3H, d, J=6. 0Hz) 1. 55-1. 82 (2H, m) 2. 00 (1H, m) 2. 46-2. 54 (3H, m) 3. 25 (1H, dd, J=17. 7, 9. 3Hz) 3. 46 (1H, d, J=17. 1Hz) 3. 48 (1H, dd, J=17. 7, 4. 8Hz) 4. 24 (1H, d, J=17. 1Hz) 4. 5\*

\* 7 (1H, m) 4. 90 (1H, m) 5. 52-5. 70 (2H, m) 6. 34 (1H, d, J=2. 4Hz)  
 2) 6. 41 (1H, d, J=2. 4Hz)

30 IR: ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3345, 1712, 1623, 1587, 1502

## 【化合物3 3】

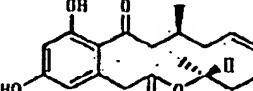
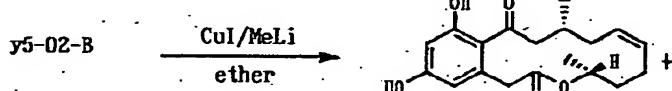
ESI-MS (m/z) 375 [M+Na]<sup>+</sup>, 351 [M-H]<sup>-</sup>, 703 [2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>)  
 1. 19 (3H, d, J=6. 3Hz) 1. 65-1. 83 (2H, m) 2. 00 (1H, m) 2. 33 (1H, m) 2. 56 (1H, m) 3. 01 (1H, dd, J=16. 2, 5. 4Hz) 3. 10 (1H, m) 3. 64 (1H, dd, J=16. 2, 7. 2Hz) 3. 70 (1H, d, J=18. 6Hz) 4. 37 (1H, m) 4. 41 (1H, d, J=18. 6Hz) 4. 83 (1H, m) 5. 44-5. 58 (2H, m) 6. 36 (2H, m)

IR: ν<sub>max</sub> (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3363, 1694

7, 1625, 1490

## 【0035】実施例2 4

## 【化25】



34

35

ヨウ化銅 (2.41 mg, 1. 26 mmol) をエーテル(6 ml)にサスペンションし、1.04 Mメチルリチウム

のエーテル溶液(2.53 ml, 2.53 mmol)を氷冷下で加え、3 50 分間攪拌した。反応液を-78°Cに冷却し、化合物y5-02-

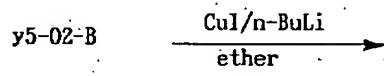
(16)

29

B (80 mg, 0.253 mmol) のエーテル溶液(5 ml)を加え-78°Cから0°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35 g, n-hexane-acetone=3:2)で分離精製し立体異性体である化合物34(19 mg, 22.6%)と化合物35(36 mg, 42.8%)を得た。

## 【化合物34】

ESI-MS (m/z) 355[M+Na]<sup>+</sup>, 331[M-H]<sup>-</sup>, 663[2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 0.93 (3H, d, J=6.9Hz) 1.18 (3H, d, J=6.3Hz) 1.59 (1H, m) 1.73 (1H, m) 1.94 (2H, m) 2.04 (1H, m) 2.28 (1H, m) 2.47 (1H, m) 2.74 (1H, dd, J=17.5, 6.0Hz) 2.77 (1H, dd, J=17.5, 7.5Hz) 3.52 (1H, d, J=17.1Hz) 4.22 (1H, d, J=17.1Hz) 4.85 (1H, m) 5.40 (1H, \*  
<sup>10</sup>

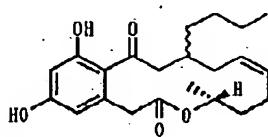


30

\* H, ddd, J=10.5, 9.6, 4.8Hz) 5.52 (1H, m) 6.33 (1H, d, J=2.4Hz) 6.35 (1H, d, J=2.4Hz)  
 IR: ν max (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3463, 1729, 1617, 1587, 1498, 1174  
 【化合物35】  
 ESI-MS (m/z) 355[M+Na]<sup>+</sup>, 331[M-H]<sup>-</sup>, 663[2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 0.98 (3H, d, J=6.3Hz) 1.20 (3H, d, J=6.0Hz) 1.71-1.86 (3H, m) 1.96 (1H, m) 2.14 (1H, m) 2.34 (1H, dt, J=13.5, 10.5Hz) 2.58 (1H, m) 2.67 (1H, dd, J=16.8, 3.6Hz) 2.86 (1H, dd, J=16.8, 9.0Hz) 3.70 (1H, d, J=18.6Hz) 4.44 (1H, d, J=18.6Hz) 4.86 (1H, m) 5.39 (2H, m) 6.32 (2H, m)  
 IR: ν max (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3349, 1725, 1617, 1600, 1490, 1168

## 【0036】実施例25

## 【化2.6】

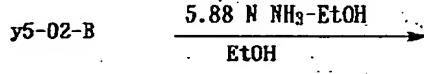


36 + 37.

ヨウ化銅(241 mg, 1.26 mmol)をエーテル(6 ml)にサスペンションし、1.53 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.65 ml, 2.53 mmol)を-78°Cで加え、30分間攪拌した。化合物1 (80 mg, 0.253 mmol)のエーテル溶液(5 ml)を加え-78°Cから0°Cで3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮した残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(35 g, n-hexane-acetone=3:2)で分離精製し立体異性体である化合物3·6 (31.2 mg, 32.9%)と化合物3·7 (36mg, 38.0%)を得た。

## 【化合物36】

ESI-MS (m/z) 375[M+H]<sup>+</sup>, 397[M+Na]<sup>+</sup>, 373[M-H]<sup>-</sup>, 747[2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 0.89 (3H, br. s) 1.18 (3H, d, J=6.3Hz) 1.33 (6H, m) 1.59 (1H, m) 1.71 (1H, m) 1.92 (1H, m) 2.05 (2H, m) 2.20 (1H, m) 2.45 (1H, m) 3.22 (2H, m) 4.22 (1H, d, J=17.7Hz) 4.85 (1H, m) 5.40 (1H, m) 6.32 (2H, m)



※ m) 2.63 (1H, dd, J=17.7, 8.4Hz) 2.91 (1H, dd, J=17.7, 4.2Hz) 3.50 (1H, d, J=17.4Hz) 4.17 (1H, d, J=17.4Hz) 4.86 (1H, m) 5.48 (2H, m) 6.32 (1H, d, J=2.4Hz) 6.36 (1H, d, J=2.4Hz)  
 IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3583, 3365, 1727, 1710, 1623, 1438

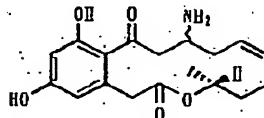
## 【化合物37】

ESI-MS (m/z) 375[M+H]<sup>+</sup>, 397[M+Na]<sup>+</sup>, 373[M-H]<sup>-</sup>, 747[2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 0.86 (3H, br. s) 1.20 (3H, d, J=6.0Hz) 1.28 (6H, m) 1.76 (2H, m) 1.98 (2H, m) 2.05 (1H, m) 2.23 (1H, m) 2.55 (1H, m) 2.65 (1H, dd, J=17.1, 3.3Hz) 2.93 (1H, dd, J=17.1, 8.4Hz) 3.70 (1H, d, J=18.6Hz) 4.42 (1H, d, J=18.6Hz) 4.86 (1H, m) 5.37 (2H, m) 6.32 (2H, m)

IR: ν max (CHCl<sub>3</sub>) cm<sup>-1</sup>: 3581, 3363, 1731, 1621, 1442

## 【0037】実施例26

## 【化2'7】



38 + 39.

化合物y5-02-B (40 mg, 0.126 mmol)のエタノール溶液(1 ml)に、5.88 N NH<sub>3</sub>-EtOH溶液(215 μl, 1.26 mmol)を加え室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮した残査を逆相HPLC [SymmetryPrep<sup>TM</sup> C<sub>18</sub>, 7 μm, 19 i. d. X150mm, CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O gradient]で分離精製し立体異性体である化合物3·8 (18 mg, 32%)と化合物3·9 (5 mg, 9%)を得た。

## 【化合物38】

ESI-MS (m/z) 334[M+H]<sup>+</sup>, 667[2M+H]<sup>+</sup>, 332[M-H]<sup>-</sup>, 665[2M-H]<sup>-</sup>  
<sup>1</sup>H NMR: δ (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>) 1.22 (3H, d, J=6.3Hz) 1.82 (2H, m) 2.00 (1H, m) 2.27 (1H, m) 2.72 (1H, m) 2.96 (1H, dd, J=18.0, 3.0Hz) 3.07 (1H, dt, J=13.8,

(17)

31

10.5Hz) 3.71(1H, d, J=18.9Hz) 4.29(1H, dd, J=18.0, 9.3Hz)  
 2) 4.60(1H, d, J=18.9Hz) 4.65(1H, m) 4.91(1H, m) 5.48(1H,  
 m) 5.55(1H, m) 6.33(1H, d, J=2.4Hz) 6.36(1H, d, J=2.4Hz)  
 IR:  $\nu_{\text{max}}$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3170, 1737, 1671, 1621, 1602, 1492, 1180

## [化合物39]

ESI-MS: ( $m/z$ ) 334[M+H]<sup>+</sup>, 667[2M+H]<sup>+</sup>, 332[M-H]<sup>-</sup>, 665[2M-H]<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  (300MHz, acetone-d<sub>6</sub>)

1.18(3H, d, J=6.0Hz) 1.58(1H, m) 1.76(1H, m) 2.05(1H, m) 2.35(1H, m) 2.45-2.61(2H, m) 3.28(1H, dd, J=17.4, 3.6Hz) 3.46(1H, dd, J=17.4, 9.9Hz) 3.50(1H, d, J=16.8Hz) 4.40(1H, d, J=16.8Hz) 4.66(1H, m) 4.81(1H, m) 5.58(2H, m) 6.32(1H, br. s) 6.50(1H, br. s)

IR:  $\nu_{\text{max}}$ (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 1681, 1619, 1498, 1203

## 【0038】試験例1 (Binding assay)

ヒトNPY Y5受容体をコードするcDNA配列（国際特許出願WO96/16542号明細書参照）を、発現ベクター pME18S (Takebe et al.: Mol. Cell. Biol. 8, 8957) にクローニングした。得られた発現ベクターをLipofectAMINE試薬 (Gibco BRL社) を用いて、宿主細胞CHOに使用説明書にしたがってトランスフェクションし、NPY Y5受容体安定発現細胞を得た。NPY Y5受容体を発現させたCHO細胞から調製した膜標品を、被検化合物及び30,000 cpmの[<sup>125</sup>I]ペプタイドYY (終濃度60 pM: アマーシャム社製)とともに、アッセイ緩衝液 (0.1%牛血清アルブミンを

32

含む20 mM HEPES-Hanks緩衝液、pH 7.4) 中で、25°C、2時間インキュベーションした後、1% ポリエチレンイミン処理したグラスフィルターGF/Cにて濾過した。50 mM Tris-HCl緩衝液、pH 7.4にて洗浄後、ガンマカウンターにてグラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は200 nMペプタイドYY存在下で測定し、特異的ペプタイドYY結合に対する被検化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を求めた [Inui, A. et al. Endocrinology 131, 2090-2096 (1992) 参照]。結果を表1に示す。本化合物は、NPY Y5受容体に対するペプタイドYY (NPYと同族物質) の結合を阻害した。即ち本化合物は、NPY Y5受容体に対して親和性を示した。

## 【0039】試験例2 (NPY5-CHO cAMP assay)

ヒトNPY Y5受容体を発現させたCHO細胞を、2.5mMイソプロテルメチルキサンチン (SIGMA社) 存在下で37°C、20分間インキュベーションした後、被検化合物及び50 nM NPYを添加し5分間インキュベーションし、その後10  $\mu$ M フォルスコリン (Sigma社) を加えて30分間インキュベーションした。1N HClを添加して反応を停止した後、上清中のcAMP量をAmersham LIFE SCIENCE社製のEIA kitを用いて測定した。フォルスコリン刺激によるcAMP生成に対するNPYの抑制作用を100%とし、このNPY作用に対する被検化合物の50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>値) を求めた。結果を表1に示す。

## 【表1】

(18)

33

実施例	化合物	IC <sub>50</sub> (mM)	
		Binding assay	NPY5-CHO cAMP assay
1	y5-02-B	0.02	1.6
1	y5-02-C	0.04	
3	1	0.03	2.4
4	2	0.7	
4	3	1.3	
6	5	1.1	
6	6	1.9	
7	7	0.069	1.6
8	8	1.1	2.0
9	9	0.052	0.43
9	10	0.33	
9	11	0.068	1.4
11	13	1.7	
12	14	0.68	4.3
14	18	0.044	0.28
15	19	1.54	
15	20	1.66	
16	21	1.78	
16	22	0.94	
17	23	0.076	0.54
22	30	0.0048	0.012
22	31	0.139	
23	32	0.351	3.2
23	33	0.674	2.18
24	34	0.15	
24	35	0.689	
25	36	1.73	
25	37	2.11	
26	38	0.31	
26	39	0.177	

本化合物は、NPY Y5受容体を介するNPYによるcAMP生成阻害に対して拮抗した。即ち、本化合物のいくつかは、NPY Y5受容体に対してアンタゴニストとして作用を示した。

#### 【0040】製剤例1

実施例1のy5-02-B、結晶セルロース、及びステアリン酸マグネシウムを適量混合し、打錠することにより、錠剤を製造する。

#### 製剤例2

30 実施例1のy5-02-B、乳糖、及びステアリン酸マグネシウムを適量混合し、造粒し、整粒して、顆粒剤を得る。  
製剤例3

製剤例2のようにして得られる顆粒をカプセルに充填することにより、カプセル剤を得る。

#### 【0041】

【発明の効果】本化合物は、NPY受容体が介在する種々の疾患の予防または治療薬として有用であり、好ましくは抗肥満薬等として使用され得る。

#### フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7

識別記号

F I

マーク+(参考)

C 1 2 N 1/14

C 1 2 N 1/14

A

C 1 2 P 17/02

C 1 2 P 17/02

//(C 1 2 P 7/62

C 1 2 R 1:645)

(C 1 2 N 1/14

C 1 2 R 1:645)

(C 1 2 P 17/02

(19)

C 1 2 R 1:645